

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Indonesia dikenal sebagai negara terbesar kedua dengan sumber daya hayati yang tersebar luas dari Sabang sampai Merauke. Di Indonesia terdapat lebih kurang 30.000 jenis tumbuh-tumbuhan, lebih kurang 7.500 jenis diantaranya termasuk tanaman berkhasiat obat (Kotranas, 2006). Tanaman yang berkhasiat obat tersebut dikenal dengan sebutan tanaman obat. Tanaman obat adalah tanaman yang memiliki khasiat obat yang digunakan sebagai obat dalam penyembuhan maupun pencegahan penyakit (Flora, 2008). Banyak tanaman obat saat ini sedang diteliti untuk mengetahui kandungan bahan aktif didalamnya yang berkhasiat sebagai pengobatan, salah satunya adalah tanaman kencur (*Kaempferia galanga* L) yang diketahui berkhasiat sebagai antiinflamasi.

Kencur (*Kaempferia galanga* L) termasuk salah satu jenis empon-empon atau tanaman obat yang tergolong dalam suku temu-temuan (*Zingiberaceae*). Kencur tumbuh di berbagai tempat di dataran rendah hingga pegunungan dengan ketinggian 80-700 m di tanah yang subur dan gembur (Syukur dan Hernani, 2001). Kencur merupakan tanaman yang mudah didapat dan bernilai ekonomis cukup tinggi sehingga banyak dibudidayakan dan diperdagangkan bagian akar yang berada dalam tanah yang disebut dengan rimpang atau rhizoma. Bagian rimpangnya digunakan sebagai bahan baku industri obat tradisional, bumbu dapur, bahan makanan, maupun minuman penyegar lainnya (Rostiana dkk., 2003).

Secara empirik kencur telah dimanfaatkan sebagai tonikum, sebagai obat bengkak, reumatik, obat batuk, obat sakit perut, menghilangkan keringat, penambah nafsu makan, infeksi bakteri, ekspektoran

(memperlancar keluarnya dahak), disentri, karminatif, menghangatkan badan, pelangsing, penyegar, mengobati luka (Anonim, 2000). Menurut Miranti (2009) kencur digunakan sebagai obat batuk, gatal-gatal pada tenggorokan, perut kembung, mual, masuk angin, pegal-pegal, pengompres bengkok/radang, tetanus dan penambah nafsu makan.

Kandungan kimia pada rimpang kencur terdiri dari minyak atsiri dan senyawa aktif lainnya. Komponen utama minyak atsiri (1,11 % b/v) yang diekstrak dari rimpang kering *Kaempferia galanga* L. adalah etil p-metoksisinamat (EPMS) (31,77%) metil sinamat (23,3%), *carvone* (11,13%), *eucalyptol* (9,59%), dan *pentadecane* (6,41%) (Tewtrakul *et al.*, 2004). Sedangkan komponen aktif senyawa lain berupa saponin, flavonoid dan polifenol (Winarto, 2007). Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Aroonrerk (2009) di Thailand, ekstrak etanol rimpang kencur secara *in vitro* terbukti memiliki efek antiinflamasi.

Inflamasi merupakan reaksi lokal setempat pada jaringan vaskular terhadap cedera yang ditandai dengan gejala seperti *rubor* (kemerahan), *kalor* (panas), *dolor* (nyeri), dan *turgor* (pembengkakan) (Corwin, 2001). Rasa nyeri dan peradangan (inflamasi) merupakan gejala penyakit atau kerusakan yang paling sering terjadi yang disebabkan karena suatu kerusakan jaringan atau gangguan metabolisme jaringan yang diikuti dengan pembebasan dan pembentukan bahan mediator, seperti prostaglandin, histamin, serotonin dan bradikinin (Tjay, 2007). Respon inflamasi dinyatakan dengan adanya dilatasi pembuluh darah dan pengeluaran leukosit serta cairan. Akibat respon ini akan ditimbulkan gejala-gejala inflamasi. Pembengkakan yang ditimbulkan karena masuknya leukosit dan cairan ke dalam jaringan tempat terjadinya inflamasi. Inflamasi dapat terjadi secara akut, sub akut, dan kronik. Radang atau Inflamasi merupakan suatu mekanisme pertahanan yang dilakukan oleh tubuh untuk

melawan agen asing yang masuk ke tubuh. Selain itu, inflamasi juga bisa disebabkan oleh cedera jaringan, trauma, bahan kimia, panas, atau fenomena lainnya (Guyton and Hall, 2007). Oleh sebab itu, dalam menghadapi serangan benda asing yang dapat menimbulkan infeksi atau kerusakan jaringan, tubuh manusia dibekali sistem pertahanan untuk melindungi dirinya, salah satunya dengan keluarnya sejumlah sel-sel radang (Lawler, 1992) misalnya sel leukosit yang menempel ke sel endotel pembuluh darah di daerah inflamasi kemudian bermigrasi melewati dinding kapiler masuk ke rongga jaringan yang disebut ekstrasvasasi. Leukosit atau sel darah putih terdiri dari beberapa jenis sel seperti neutrofil, eosinofil, basofil, limfosit, monosit yang berinteraksi satu sama lain dalam proses inflamasi (Effendi, 2003).

Makrofag merupakan sel fagosit yang berfungsi memfagositosis patogen, benda asing atau agen infeksi seperti mencerna bakteri dan sel-sel yang telah rusak di dalam vesikel (Guyton and Hall, 1997). Makrofag berasal dari sel-sel monosit (salah satu jenis sel leukosit) yang mempunyai masa beredar yang singkat didalam darah kemudian mengembara melalui membran - membran kapiler untuk masuk ke dalam jaringan. Salah satu gejala yang akan terjadi pada proses peradangan yaitu peningkatan sel darah putih, hal ini berarti juga terjadi peningkatan makrofag sebagai pertahanan tubuh. Tetapi jika jumlah makrofag ini terlalu tinggi maka akan menyebabkan kerusakan pada jaringan sehat disekitar peradangan, sedangkan apabila terlalu rendah, maka tubuh tidak mampu melawan sumber inflamasi/infeksi (Saraf, 2006). Salah satu cara untuk menekan proses radang yaitu dengan menghambat kerja asam arakhidonat melalui jalur lipooksigenase (Robbinson, 1995). Kerja asam arakhidonat dapat dihambat oleh senyawa-senyawa aktif yang terkandung dalam rimpang kencur sehingga sintesis prostaglandin E2, leukotrien dan tromboksan

terhambat (Sabir, 2007). Terhambatnya jalur tersebut juga menyebabkan berkurangnya jumlah histamin, bradikinin, prostaglandin, prostasiklin, endoperoxidase tromboksan dan asam hidropoksida leukotrien (Sabir, 2003).

Histamin yang terdapat luas dalam jaringan dapat menyebabkan dilatasi arteriol, meningkatkan permeabilitas venula dan pelebaran celah antar endotel. Peningkatan permeabilitas vaskuler berakibat penimbunan cairan ekstrasvaskuler yang kaya protein dan membentuk eksudat serta neutrofil keluar lewat celah antar endotel tersebut (Robbins dan Kumar, 1995) sehingga berkurangnya jumlah ekstrasvasi sel-sel leukosit radang yang berlebihan ke area yang mengalami inflamasi.

Pengobatan inflamasi pada seseorang yang mengalami inflamasi biasanya diberikan obat-obatan yang membatasi proses kerusakan jaringan pada daerah terjadinya inflamasi. Obat sintetik yang banyak digunakan untuk mengobati antiinflamasi adalah golongan Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS) dan kortikosteroid, diantaranya adalah aspirin dan natrium diklofenak. Obat ini menekan gejala-gejala inflamasi. Secara oral, obat ini cepat diabsorpsi dalam tubuh, namun ketersediaan obat dalam tubuh atau bioavailabilitasnya rendah yakni 30-70% terjadi efek metabolisme lintas pertama di hati. Efek yang tidak diinginkan bisa terjadi sekitar 20% pada pasien meliputi distress gastrointestinal, pendarahan gastrointestinal yang terselubung, dan timbulnya ulserasi lambung (Katzung, 2002). Rute pemberian oral obat golongan NSAID dapat menyebabkan *first pass effect* dan adanya efek samping pada saluran cerna seperti tukak lambung (Narande dkk., 2013).

Dapat dilihat bahwa penggunaan obat-obat sintetik secara berlebihan dapat menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan dan yang sering terjadi adalah gangguan saluran pencernaan (Wilmana, 2007),

menghadapi hal tersebut perlu dilakukan penelitian menggunakan ekstrak etanol kencur yang berpotensi sebagai alternatif pengobatan antiinflamasi. Mekanisme tanaman kencur sebagai antiinflamasi yakni menghambat produksi dari mediator-mediator inflamasi seperti IL-6 dan PGE2 (Aroonrerk dan Kamkaen, 2009). Di dalam tanaman kencur, terdapat suatu komponen yang dinamakan Flavonoid, flavonoid ini memiliki efek terhadap berbagai macam organisme yang sangat beragam. Efek terapeutik yang ditimbulkan merupakan akibat pengaruh efek flavonoid terhadap metabolisme asam arakhidonat (Schneider and Bucar, 2005). Beberapa golongan flavonoid telah dibuktikan memiliki efek antiradang (Evans, 2002) khususnya golongan flavonoid dalam bentuk glikosida dengan menghambat cyclooxygenase-2 (COX-2) (Kim *et al.*, 1998; González-Gallego *et al.*, 2007). Dengan demikian, flavonoid dapat digunakan untuk mengetahui efek antiradang. Flavonoid dalam bentuk glikosida memiliki sifat polar sehingga dapat larut dalam pelarut air dan alkohol (Trease and Evan, 1987).

Seperti hasil dari penelitian yang telah dilakukan Hasanah dkk di tahun 2011 dapat disimpulkan bahwa ekstrak rimpang kencur (*Kaempferia galanga* L) memiliki aktivitas antiinflamasi. Penelitian yang telah dilakukan oleh Hendriati dkk (2012) membuktikan bahwa penggunaan pemacu transpor menthol, asam oleat dan isopropil miristat dapat meningkatkan penghantaran perkutan, minyak kencur 10% yang ditandai dengan meningkatnya % proteksi terhadap inflamasi pada marmut. Oleh karena itu, penelitian ini menggunakan ekstrak etanol kencur sebagai alternatif antiinflamasi dengan rute pemberian topikal.

Pemberian obat secara topikal adalah memberikan obat secara lokal pada kulit, atau pada membran area mata, hidung, lubang telinga, vagina dan rektum. Tujuan dari pemberian secara topikal adalah untuk

memperoleh reaksi lokal dari obat tersebut. Suatu obat dapat diberikan melalui kulit untuk mendapatkan efek pada tempat pemakaian, jaringan di dekat tempat pemakaian, ataupun efek sistemik. Rute pemberian topikal diharapkan mampu mengurangi efek samping pada saluran cerna, melindungi bahan aktif dari enzim pencernaan, menghindari *first pass effect* di hati, dan mudah untuk mengakhiri terapi ketika efek samping yang merugikan terjadi. Meskipun terdapat banyak keuntungan dari penyampaian obat melalui kulit, seperti pemakaian yang mudah dan menghindari metabolisme lintas pertama, sifat *barrier* kulit menjadi suatu tantangan yang sulit bagi penetrasi obat (Chiranjib *et al.*, 2010). Agar tujuan lokal dapat tercapai maka dibutuhkan suatu agen yang mampu berpenetrasi melalui kulit pada organ atau jaringan tertentu tubuh yang mengalami gangguan, dengan harapan hanya sedikit atau tidak ada obat yang terakumulasi pada sistem sistemik (Ranade *et al.*, 2004). Salah satu sediaan yang dapat menghantarkan obat secara topikal adalah *patch*. *Patch* merupakan sediaan topikal modern yang cara pemakaiannya ditempelkan pada kulit yang mengalami kerusakan jaringan, sehingga *patch* lebih mudah dan praktis dalam penggunaannya. *Patch* terdiri dari 2 lapisan, lapisan utama mengandung polimer adhesif dengan lapisan *backing bilayer* yang *impermeable*. Kemampuan mengembang suatu *patch* merupakan salah satu syarat dari sediaan *patch*. Semakin *patch* tersebut mengembang, semakin efektif pula dalam melepaskan obat dan keefektifan *patch* melekat pada kulit. Salah satu kelompok polimer yang bersifat adhesif adalah kelompok polimer hidrofilik yakni *hydroxyl propyl methyl cellulose* (HPMC).

HPMC memiliki kemampuan menyerap kelembaban yang tinggi, dimana penyerapan air dari polimer memiliki peranan penting pada tahap awal pelepasan obat dari sediaan. Film yang dapat menyerap kelembaban yang tinggi, dapat memberikan pelepasan obat yang tinggi pula. Pada

penelitian ini HPMC dipilih sebagai matriks karena merupakan konstituen untuk sediaan topikal dengan tidak ada efek yang merugikan (Baldrick, 2006) dan HPMC juga tidak menimbulkan iritasi di kulit (Rowe *et al.*, 2006). Penelitian Verma and Chandak (2009) menunjukkan bahwa polimer HPMC dapat membentuk film matriks yang sangat bagus yaitu permukaan film yang rata dan halus saat ditempelkan pada permukaan kulit, elastis dan tidak mudah robek karena merupakan sifat dasar dari selulosa. Pada penelitian sebelumnya oleh Jayaprakash *et al.*, (2010) penggunaan HPMC tunggal sebanyak 2% sebagai polimer pada patch transdermal menggunakan bahan aktif meloxicam memberikan pelepasan paling baik yaitu 99,29 % selama 24 jam.

Lapisan stratum korneum dari kulit adalah lapisan pelindung utama dan terdiri dari delapan sampai enam belas lapisan sel yang pipih, berlapis-lapis, dan berkeratin. Setiap sel memiliki panjang sekitar 34-44 μm , lebar 25-36 μm , dan tebal 0,15-0,2 μm . Lapisan sel ini secara berkesinambungan digantikan dari lapisan basal (Washington, *et al.*, 2003). Lapisan stratum korneum diperkirakan memberi 1000 kali tahanan difusi bagi senyawa hidrofilik untuk penetrasi ke dalam kulit. Namun, untuk senyawa yang sangat lipofilik dengan koefisien partisi lipid banding air lebih dari 400, lapisan dermis yang hidrofilik menjadi tahanan absorpsi sistemik yang utama (Riviere dan Papich, 2001). Oleh karena keterbatasan penetrasi obat melalui kulit, *enhancer* (peningkat penetrasi) sering ditambahkan dalam formulasi sediaan obat topikal (Marzouk *et al.*, 2012).

Ada banyak mekanisme untuk meningkatkan penetrasi. Interaksi antara *enhancer* dengan gugus polar dari lipid stratum korneum adalah salah satu cara untuk meningkatkan penetrasi. Interaksi antar gugus-gugus lipid dan perubahan susunan lipid menyebabkan fasilitasi difusi dari obat-obat hidrofilik (Vikas *et al.*, 2011). Bahan *enhancer* kimia dipercaya bekerja

aktif dengan cara memecah susunan molekul interselular, terutama lipid bilayer, yang mempertahankan barier tahanan difusi. Perubahan dari lingkungan korneosit juga dapat mempengaruhi penetrasi obat (Walker dan Smith, 1996). Bahan- bahan yang dapat digunakan sebagai *enhancer* antara lain air, sulfoksida, senyawa jenis azone, pyrrolidones, asam-asam lemak, alkohol, glikol, surfaktan, urea, minyak atsiri, terpen, dan fosfolipid (Swarbrick dan Boylan, 1995). Bahan yang akan dipakai sebagai *penetration enhancer* adalah Polisorbat 60. Polisorbat 60 atau yang lebih dikenal dengan tween 60 merupakan salah satu surfaktan yang digunakan sebagai zat pengemulsi, surfaktan non ionik, zat penambah kelarutan, zat pembasah dan zat pensuspensi (Rowe *et al.*, 2003).

Pada penelitian sebelumnya penggunaan tween 60 dengan konsentrasi 10% (level rendah) dan 20% (level tinggi) dari berat matriks, diperoleh hasil prediksi respon optimum dengan konsentrasi Tween-60 18,6% (level 0,93), disimpulkan dalam penelitian tersebut terbentuklah *patch* dengan kadar penetrasi optimum yang diinginkan (Sari, 2011). Pada penelitian sebelumnya konsentrasi polisorbat 60/tween-60 sebagai peningkat penetrasi dalam emulsi adalah 2% (Clough *et al.*, 2013). Brian dkk. (2005) menyatakan bahwa jumlah surfaktan yang dapat digunakan sebagai peningkat penetrasi pada sediaan topikal adalah 0,5% sampai 10% dari berat sediaan. Maka peneliti ini akan menggunakan *enhancer* dengan konsentrasi 1, 3 dan 5%.

Metode pengujian antiinflamasi yang banyak dilakukan adalah induksi karagenan. Pada penelitian ini akan dilakukan induksi karagenan pada punggung mencit secara subkutan, diharapkan dapat menimbulkan efek inflamasi yang nantinya sel-sel radang dapat dihitung berdasarkan jumlah makrofag yang timbul. Setelah terjadinya radang/inflamasi diharapkan formula sediaan *patch* ekstrak etanol kencur didapatkan

konsentrasi *enhancer* yang paling efektif dalam membantu penetrasi bahan aktif ekstrak etanol kencur ke dalam membran dilihat dengan adanya penurunan jumlah makrofag disetiap jaringan kulit mencit.

1.2 Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang penelitian dan landasan teoritik yang diperoleh maka tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui efektivitas pemberian *enhancer* tween-60 dalam *patch* topikal yang mengandung ekstrak etanol kencur (*Kaempferia galanga L.*) terhadap penurunan jumlah makrofag pada mencit yang diinduksi dengan karagenan.

1.3 Rumusan Masalah Penelitian

Berdasarkan latar belakang dan landasan teoritik penelitian yang diperoleh maka dapat di rumuskan suatu permasalahan sebagai berikut :
Apakah pemberian *enhancer* tween-60 dalam *patch* topikal yang mengandung ekstrak etanol kencur (*Kaempferia galanga L.*) dapat menurunkan jumlah makrofag pada mencit yang diinduksi karagenan.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah dapat mengembangkan formula sediaan *patch* topikal ekstrak etanol kencur untuk menghindari reaksi buruk yang tidak diinginkan atau efek samping dari obat Antiinflamasi non steroid sintetik pada saluran pencernaan dan untuk mempermudah pemakaiannya pada pasien tanpa terjadinya *first pass-effect* obat pada penggunaan oral. Selain itu, sediaan *patch* topikal mudah digunakan sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien dan mudah dihentikan pemakaiannya ketika terjadi efek samping yang tidak diinginkan.

1.5 Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang dapat diajukan pada penelitian ini adalah pemberian *enhancer* tween-60 dalam *patch* topikal yang mengandung

ekstrak etanol kencur (*Kaempferia galanga L.*) dapat menurunkan jumlah makrofag pada mencit yang diinduksi karagenan.